

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg fluoruracilu.

Pomocné látky se známým účinkem: 8,45 mg sodíku v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku: čirý, bezbarvý nebo téměř bezbarvý roztok, prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paliativní a adjuvantní léčba zejména karcinomu gastrointestinálního traktu, především tlustého střeva a konečníku, karcinomu žaludku a karcinomu pankreatu. V kombinaci s jinými cytostatiky vhodný též k adjuvantní nebo paliativní léčbě karcinomu prsu, karcinomu ovaria, cervixu, bronchogenního karcinomu, karcinomu močového měchýře a prostaty. Je vhodný též k intraarteriální aplikaci při paliativní léčbě primárních a sekundárních nádorů jater a kolorektálního karcinomu.

Přípravek je určen k léčbě dospělých a dospívajících.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční terapie pro denní podávání

- i.v. infuze:

15 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 600 mg/m² v průběhu 2 - 4 hodin denně, po dosažení remise nebo ústupu symptomů se přechází na udržovací terapii.

- i.v. injekce:

12 mg/kg tělesné hmotnosti nebo 480 mg/m² pomalu i.v. (2 - 3 min) 1., 2. a 3. den; neobjeví-li se toxické příznaky, doporučuje se podání 6 mg/kg nebo 240 mg/m² 5., 7. a 9. den.

Počáteční terapie pro týdenní podávání

15 mg/kg nebo 600 mg/m² 1krát týdně, pomalu i.v.

Udržovací terapie

Je-li dosažena remise nebo ústup symptomů, podává se 5 - 10 mg/kg nebo 200 - 400 mg/m² 1krát týdně pomalu i.v.

Nepřekračovat maximální denní dávku 1 g.

Snížení dávky

Terapeutickou kúru určuje specializovaný lékař podle druhu a průběhu onemocnění. Dávka má být odpovídajícím způsobem rovněž snížena u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně a to o 1/3 až 1/2, u pacientů s poklesem jaterních a ledvinných funkcí, u pacientů ve špatném nutričním stavu, u pacientů po velkých chirurgických zákrocích.

V případě obezity nebo edémů se určí dávka dle obvyklé pacientovy tělesné hmotnosti. Při projevech nežádoucích účinků, zejména stomatitidy, leukopenie, trombocytopenie, ulcerace, krvácení, průjmu je třeba léčbu přerušit.

Způsob podání

Fluoruracil se aplikuje hlavně i.v. Může být injikován přímo, nebo infundován po zředění 0,9% roztokem NaCl nebo 5% glukózy. Rychlost infuze může být zvolena podle potřeby.

Intravenózně:

- jako bolus (pomalá injekce 2 - 3 minuty)
- jako krátká infuze (2 - 4 hodiny)
- jako dlouhotrvající infuze (4 - 24 hodin).

Intraarteriálně, převážně při paliativní terapii primárních i sekundárních nádorů jater a kolorektálního karcinomu.

Intrakavitálně: do pleurální a peritoneální dutiny.

Při kombinované terapii s jinými cytostatiky nebo radioterapií je nutné odpovídajícím způsobem snížit dávku fluoruracilu.

Pediatrická populace

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí.

4.3 Kontraindikace

Fluoruracil se nesmí podávat v následujících případech:

- přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- známý úplný deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) (viz bod 4.4)
- nedávná nebo souběžná léčba brivudinem (viz body 4.4 a 4.5 pro lékové interakce)
- myelosuprese, zvláště po ozařování nebo léčbě jinými cytostatiky
- závažné změny krevního obrazu
- krvácivé stavy
- stomatitida, ulcerace v ústech a gastrointestinálním traktu
- těžký průjem
- těžká dysfunkce jater (obsah bilirubinu v plasmě vyšší než 85 $\mu\text{mol/l}$) a/nebo ledvin
- akutní, závažné infekce (např. herpes zoster, plané neštovice)
- špatný zdravotní stav
- kojení.

Během léčby fluoruracilem je kontraindikováno očkování živými vakcínami.

Poznámka

U pacientů s deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) vyvolávají obvyklé dávky fluoruracilu zesílené nežádoucí účinky. Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky, může být indikováno sledování aktivity DPD. Pacienti s deficitem DPD nesmějí být fluoruracilem léčeni.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se, aby přípravek 5-Fluorouracil Ebewe podával pouze kvalifikovaný lékař, který má zkušenosti s podáváním silných antimetabolitů, popřípadě aby k podávání docházelo pod jeho přísným dohledem.

Všechny pacienty je nutno při zahájení léčby hospitalizovat.

Po odpovídající léčbě fluoruracilem obvykle následuje leukopenie, nejnižší počty leukocytů se obvykle pozorují mezi 7. a 14. dnem první kúry, někdy se však objeví až po 20 dnech.

Počty leukocytů se obvykle vrátí k normálu 30. den. Doporučuje se každodenní sledování počtů trombocytů a leukocytů, přičemž léčbu je nutno přerušit, pokud počty trombocytů poklesnou pod $100\,000/\text{mm}^3$ nebo počty leukocytů pod $3\,000/\text{mm}^3$.

Pokud jsou celkové počty leukocytů nižší než $2\,000/\text{mm}^3$, a zejména při granulocytopenii, doporučuje se, aby byl pacient v nemocnici umístěn do ochranné izolace a vhodně léčen, aby se zabránilo systémové infekci.

Rovněž je nutno léčbu přerušit při prvních známkách stomatitidy nebo vředů v ústech, těžkého průjmu, vředů v gastrointestinálním traktu, gastrointestinálního krvácení a krvácení z jakéhokoli místa.

Meze bezpečnosti fluoruracilu jsou úzké, přičemž terapeutická odpověď bez jistého stupně toxicity není pravděpodobná. Proto je nutno při volbě pacientů a úpravě dávky postupovat opatrně.

Zvláštní opatrnosti je třeba u vysoce rizikových pacientů po ozařování pánve vysokými dávkami a po léčbě alkylačními látkami a u pacientů po adrenalektomii nebo hypofyzektomii.

Kardiotoxicita

S léčbou fluorpyrimidinem byla spojena kardiotoxicita, včetně infarktu myokardu, anginy pectoris, arytmií, myokarditidy, kardiogenního šoku, náhlé smrti, stresové kardiomyopatie (Takotsubo syndrom) a elektrokardiografických změn (včetně velmi vzácných případů prodloužení QT intervalu). Tyto nežádoucí účinky jsou častější u pacientů, kteří dostávají spíše kontinuální infuzi fluoruracilu, než u pacientů, kteří dostávají bolusovou injekci. Předchozí výskyt ischemické choroby srdeční může být rizikovým faktorem některých kardiálních nežádoucích účinků. Proto je třeba věnovat pozornost léčbě pacientů s bolestí na hrudi v průběhu léčby nebo pacientům, kteří mají v anamnéze onemocnění srdce. Během léčby fluoruracilem má být pravidelně monitorována funkce srdce. V případě závažné kardiotoxicity má být léčba přerušena.

Encefalopatie

Případy encefalopatie (včetně hyperamonemické encefalopatie, leukoencefalopatie, syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie [PRES], Wernickeovy encefalopatie) spojené s léčbou fluoruracilem byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. Známky nebo symptomy encefalopatie jsou pozměněný duševní stav, zmatenost, dezorientace, kóma nebo ataxie. Pokud se u pacienta objeví některý z těchto příznaků, okamžitě zastavte léčbu a zkontrolujte sérové hladiny amoniaku a vitamínu B1. V případě zvýšených hladin amoniaku nebo deficitu vitamínu B1 v séru je třeba zahájit náležitou léčbu. Hyperamonemická encefalopatie se často vyskytuje společně s laktátovou acidózou.

Při podávání fluoruracilu pacientům s poruchou funkce ledvin a/nebo jater je nutná opatrnost. Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater mohou mít zvýšené riziko hyperamonemie a hyperamonemické encefalopatie.

Fluoruracil se musí používat opatrně u pacientů se žloutenkou.

Syndrom nádorového rozpadu

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s léčbou fluoruracilem hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu. Pacienty se zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (např. s poruchou funkce ledvin, hyperurikemií, vysokou nádorovou zátěží, rychlou progresí) je třeba pečlivě sledovat. Je třeba zvážit preventivní opatření (např. hydrataci, korekci vysokých hladin kyseliny močové).

Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)

Aktivita DPD je limitující pro rychlost katabolismu fluoruracilu (viz bod 5.2). Pacienti s deficitem DPD jsou proto vystaveni zvýšenému riziku toxicity související s fluorpyrimidiny, včetně např. stomatitidy, průjmu, zánětu sliznic, neutropenie a neurotoxicity.

K rozvoji toxicity související s deficitem DPD zpravidla dochází během prvního léčebného cyklu nebo po zvýšení dávky.

Úplný deficit DPD

Úplný deficit DPD je vzácný (0,01 – 0,5 % bělochů). Pacienti s úplným deficitem DPD jsou vystaveni vysokému riziku život ohrožující nebo fatální toxicity a nesmí být přípravkem 5-Fluorouracil Ebewe léčeni (viz bod 4.3).

Částečný deficit DPD

Částečný deficit DPD postihuje odhadem 3 – 9 % bělošské populace. Pacienti s částečným deficitem DPD jsou vystaveni zvýšenému riziku těžké a potenciálně život ohrožující toxicity. K omezení této toxicity je třeba zvážit nižší počáteční dávku. Deficit DPD je třeba považovat za parametr, který je nutné brát v úvahu spolu s dalšími rutinními opatřeními při snižování dávky. Nižší počáteční dávka může mít vliv na účinnost léčby. Nedojde-li k výskytu závažné toxicity, lze za podmínky pečlivého sledování pacienta následné dávky zvýšit.

Testování ke stanovení deficitu DPD

Před zahájením léčby přípravkem 5-Fluorouracil Ebewe se doporučuje provést vyšetření fenotypu a/nebo genotypu, ačkoliv optimální metodika vyšetření před léčbou není jednoznačně určena. Je třeba zohlednit příslušná klinická doporučení.

Porucha funkce ledvin může vést ke zvýšené hladině uracilu v krvi, což má u pacientů s deficitem DPD se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin za následek zvýšené riziko nesprávné diagnózy.

Genotypová charakterizace deficitu DPD

Testováním vzácných mutací genu DPYD před léčbou lze identifikovat pacienty s deficitem DPD. Úplnou absenci nebo částečné snížení enzymatické aktivity DPD mohou vyvolat čtyři varianty DPYD c.1905+1G>A (označovaná také jako DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. Se zvýšeným rizikem závažné nebo život ohrožující toxicity mohou souviset i další vzácné varianty.

Některé homozygotní a složené heterozygotní mutace v místě genu DPYD (např. kombinace uvedených čtyř variant s alespoň jednou alelou c.1905+1G>A nebo c.1679T>G) prokazatelně způsobují úplnou nebo téměř úplnou absenci enzymatické aktivity DPD.

Pacienti s některými heterozygotními variantami DPYD (včetně variant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) mají zvýšené riziko závažné toxicity při léčbě fluorpyrimidiny.

Četnost výskytu heterozygotního genotypu c.1905+1G>A v genu DPYD u pacientů bělošské rasy je kolem 1 %, u c.2846A>T 1,1 %, u c.1236G>A/HapB3 2,6 – 6,3 % a u c.1679T>G 0,07 – 0,1 %. Údaje o četnosti výskytu uvedených čtyř variant DPYD u jiných populací, než je bělošská, jsou omezené. V současnosti se má za to, že se uvedené čtyři varianty DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3) prakticky nevyskytují v populacích afrického (afroamerického) nebo asijského původu.

Fenotypová charakterizace deficitu DPD

K fenotypové charakterizaci deficitu DPD se doporučuje měření hladin endogenního substrátu DPD uracilu (U) v krevní plazmě před léčbou.

Zvýšené koncentrace uracilu před léčbou jsou spojeny se zvýšeným rizikem toxicity. Ačkoli hraniční hodnoty uracilu pro určení úplného a částečného deficitu DPD nejsou jednoznačně stanoveny, hladiny uracilu v krvi ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel částečného deficitu DPD spojeného se zvýšeným rizikem toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Hladinu uracilu v krvi ≥ 150 ng/ml je třeba považovat za ukazatel úplného deficitu DPD spojeného s rizikem život ohrožující nebo fatální toxicity při léčbě fluorpyrimidiny. Hladinu uracilu v krvi je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin interpretovat s opatrností (viz „Testování ke stanovení deficitu DPD“ výše).

Terapeutické monitorování koncentrací fluoruracilu

Terapeutické monitorování koncentrací fluoruracilu může zlepšit klinické výsledky pacientů při podávání kontinuálních infuzí fluoruracilu omezením toxicity a zvýšením účinnosti. Předpokládaná plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) je mezi 20 a 30 mg \times h/l.

Brivudin

Nukleosidová analoga, jako je brivudin, mohou vést k drastickému zvýšení plasmatických koncentrací fluoruracilu nebo jiných fluorpyrimidinů, a tedy k souvisejícímu zvýšení toxicity.

Brivudin nesmí být podáván současně s fluoruracilem. Po této lékové interakci byly hlášeny případy končící úmrtím. Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby fluoruracilem musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce fluoruracilu (viz body 4.3 a 4.5).

Pokud je to nezbytné, je před léčbou fluorpyrimidiny indikováno stanovení enzymové aktivity DPD.

V případě náhodného podání brivudinu pacientům, kteří jsou léčeni fluoruracilem, mají být provedena účinná opatření ke snížení toxicity fluoruracilu. Doporučuje se okamžitý nástup do nemocnice. Je nutno zahájit všechna opatření k zabránění systémových infekcí a dehydratace.

Pacienti užívající současně s fluoruracilem fenytoin musí být pravidelně vyšetřováni ohledně zvýšených plasmatických hladin fenytoinu.

Poškození střevní stěny vyžaduje symptomatickou léčbu podle stupně závažnosti, např. doplňování tekutin. Mírný průjem může reagovat na antidiaroeika. Při středně závažném až těžkém průjmu však nejsou účinná.

Před léčbou fluoruracilem a během ní se doporučují následující vyšetření:

- každodenní kontrola ústní dutiny a hltanu s ohledem na změny na sliznicích
- krevní obraz včetně diferenciálního krevního obrazu a trombocytů před každým podáním fluoruracilu
- retenční hodnoty
- jaterní hodnoty.

Při současném podávání fluoruracilu a perorálních antikoagulancií je nutno pečlivě sledovat hodnoty Quickova testu.

Poznámka

Kvůli potenciálnímu mutagennímu a karcinogennímu účinku se na zdravotní sestry a lékaře vztahují zprísněná bezpečnostní pravidla. Při zacházení s fluoruracilem je nutno se vyhnout jakémukoli styku s kůží a sliznicemi. Příprava se musí provádět pomocí absolutně aseptických technik. Doporučuje se používat laminární box. Při zacházení s fluoruracilem je nutno nosit ochranný oděv.

Těhotné ženy nesmějí s fluoruracilem pracovat.

V době léčby fluoruracilem se nesmějí provádět žádná očkování živými vakcínami. Je nutno zamezit jakémukoli styku s osobami očkovanými proti poliomyelitidě.

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,45 mg sodíku v 1 ml, což při maximální denní dávce 1 g fluoruracilu odpovídá 8,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Brivudin

Byly popsány klinicky významné interakce mezi brivudinem a fluorpyrimidiny (např. kapecitabin, fluoruracil, tegafur) vznikající v důsledku inhibice dihydropyrimidindehydrogenázy brivudinem. Tato interakce vedoucí ke zvýšení fluorpyrimidinové toxicity je potenciálně fatální. Z tohoto důvodu nesmí být brivudin podáván současně s fluoruracilem (viz body 4.3 a 4.4). Mezi ukončením léčby brivudinem a zahájením léčby fluoruracilem musí být alespoň 4týdenní odstup. Léčba brivudinem může být zahájena 24 hodin po poslední dávce fluoruracilu.

Pokud je to nezbytné, je před léčbou fluorpyrimidiny indikováno stanovení enzymové aktivity DPD.

V literatuře je popsáno terapeutické podání v kombinaci s kalcium-folinátem (kyselina folinová). Při kombinaci s kalcium-folinátem může mít fluoruracil výraznější nežádoucí účinky a může vést k těžkým průjmům.

Jak účinnost, tak toxicitu fluoruracilu lze zvýšit při podávání v kombinaci s jinými cytotoxickými léčivy (cyklofosfamid, vinkristin, methotrexát, cisplatina, doxorubicin), interferonem α nebo kyselinou folinovou.

V kombinaci s jinými myelosupresivními látkami je úprava dávkování nezbytná. Současná nebo předcházející léčba ozařováním úpravu dávkování vyžadovat může. Kardiotoxicita anthracyklinů může být zvýšená.

Aminofenazon, fenylbutazon a sulfonamidy se před léčbou a během ní nesmějí podávat.

Současné podávání alopurinolu může toxicitu a účinnost fluoruracilu snížit.

Chlordiazepoxid, disulfiram, griseofulvin a isoniazid mohou účinnost fluoruracilu zvýšit.

Vakcíny: fluoruracil běžné obranné mechanismy oslabuje, čímž se snižuje imunologická odpověď. Živé vakcíny mohou vést ke zvýšené replikaci viru.

Po dlouhodobé léčbě fluoruracilem v kombinaci s mitomycinem byl hlášen výskyt hemolyticko-uremického syndromu.

Cimetidin může zvyšovat plasmatické hladiny fluoruracilu.

Metronidazol může zvyšovat plasmatické hladiny a toxicitu fluoruracilu.

Levamisol může zvyšovat hepatotoxicitu fluoruracilu.

Thiazidy mohou zvyšovat toxicitu cytostatik vůči kostní dřeni.

Vinorelbin v kombinaci s fluoruracilem/kyselinou folinovou může vyvolat závažnou mukozitidu.

Při současném podávání fenytoinu a fluoruracilu bylo hlášeno zvýšení plasmatických hladin fenytoinu, což vedlo k příznakům intoxikace fenytoinem.

Pacienti s karcinomem mammy léčení kombinací cyklofosfamidu, methotrexátu, fluoruracilu a tamoxifenu vykazovali zvýšené riziko výskytu tromboembolických příhod.

Inkompatibility byly hlášeny s následujícími látkami:

cisplatina, cytarabin, diazepam, doxorubicin, droperidol, filgrastim, dusičnan gallitý, kalcium-folinát, leukovorin, methotrexát, metoklopramid, morfin, ondansetron, parenterální nutriční roztoky, vinorelbin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen, byly však hlášeny fetální defekty a potraty.

Ženám ve fertilním věku je třeba doporučit, aby během léčby fluoruracilem a po dobu alespoň 6 měsíců po jejím ukončení používaly účinný způsob antikoncepce a vyhnuly se otěhotnění. Pokud se přípravek používá během těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během používání tohoto přípravku, musí být plně informována o potenciálním riziku pro plod a musí jí být doporučeno genetické poradenství. Fluoruracil může být během těhotenství podáván pouze tehdy, pokud potenciální přínos odůvodňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Fluoruracil se nesmí během kojení užívat.

Fertilita

Fluoruracil může být geneticky škodlivý. Proto se mužům léčeným fluoruracilem doporučuje, aby během léčby a až 3 měsíců po ní používali účinnou ochranu, a zabránili tak početí dítěte.

Před léčbou je nutno se kvůli možnosti ireverzibilní neplodnosti navozené léčbou fluoruracilem poradit o možnostech uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fluoruracil může vyvolat nauzeu a zvracení, a tedy nepřímo vést ke snížené schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje. Proto je vhodné se během léčby fluoruracilem zdržet řízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/10$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Velmi časté: Infekce.

Méně časté: Horečka.

Není známo: Sepse.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Leukopenie a trombocytopenie (je potřeba dodržovat výše popsaná opatření).

Časté: Febrilní neutropie, agranulocytóza, anémie a útlum kostní dřeně.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: Alergické reakce.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: Pacienti s nízkými hladinami aktivity dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) z jakékoli příčiny (včetně inhibitorů DPD, jako je eniluracil nebo antivirotikum soruvidin) jsou po zahájení léčby fluoruracilem nejvyšší měrou ohroženi vznikem závažných a dlouhodobých nežádoucích účinků. Doporučuje se počáteční screening aktivity DPD.

Není známo: laktátová acidóza, syndrom nádorového rozpadu, hypertriacylglycerolemie, deficit vitamínu B1.

Poruchy nervového systému

Časté: Může se objevit přechodný reverzibilní cerebelární syndrom, včetně ataxie, reverzibilní stav zmatenosti a extrapyramidové motorické a kortikální poruchy, které obvykle reagují na vysazení fluoruracilu.

Méně časté: Somnolence.

Velmi vzácné: Byla hlášena leukoencefalopatie zahrnující ataxii, akutní cerebrální syndrom, dysartrii, zmatenost, dezorientaci, myastenii, afázii, konvulze nebo kóma, která byla po okamžitém vysazení reverzibilní. Při diagnóze leukoencefalopatie může být užitečné difúzně vážené zobrazení (DWI - Diffusion-Weighted Imaging). Během kombinované chemoterapie (například: fluoruracil + mitomycin C nebo cisplatina) byl hlášen mozkový infarkt.

Není známo: Hyperamonemická encefalopatie, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES), Wernickeova encefalopatie.

Poruchy oka

Vzácné: Byla hlášena konjunktivitida, nadměrné slzení, dakryostenóza, poruchy zraku, fotofobie a zánět očního nervu.

Srdeční poruchy

Méně časté: Případy bolestí na hrudi, ischemie, abnormalit EKG, dysfunkce levé komory.

Vzácné: Infarkt myokardu.

Velmi vzácné: Zástava srdce, kardiogenní šok.

Není známo: Perikarditida, stresová kardiomyopatie (Takotsubo syndrom).

Srdeční toxicita u pacientů s onemocněním srdce v anamnéze nebo bez onemocnění srdce v anamnéze.

Cévní poruchy

Méně časté: Epistaxe, hypotenze, tromboflebitida.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Mukozitida – např. stomatitida, esofagitida, faryngitida nebo proktitida.

Časté: Anorexie. Průjem, nauzeu a zvracení lze léčit symptomaticky.

Méně časté: Gastrointestinální ulcerace a krvácení.

Velmi vzácné: Poškození jaterních buněk. Fatální nekróza jater.

Není známo: pneumatosis intestinalis, enterokolitida, kolitida (včetně nekrotizující kolitidy).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: U podstatného počtu případů lze pozorovat alopecii, která je však reverzibilní.

Méně časté: Další nežádoucí účinky zahrnují dermatitidu, kožní alterace - např. suchou kůži, fisury, erozi, erytém, vyrážku, svědění - fotosenzitivitu, alergické kožní reakce, pigmentaci, pruhovou hyperpigmentaci nebo depigmentaci okolo žil, změny na nehtech nebo ztráta nehtů. Jako neobvyklá komplikace bolusové infuze vysokých dávek nebo protražované infuzní léčby fluoruracilem byl hlášen syndrom palmo-plantární erytrodysestézie.

Není známo: kožní lupus erythematoses

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: Nekróza nosní kosti.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Selhání ledvin.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Únava.

Není známo: Lokální reakce způsobená extravazací (bolest, otok, erytém).

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: Poruchy spermatogeneze a ovulace.

Vyšetření

Velmi vzácné: Ojedinelá hlášení dávají do souvislosti se souběžným podáváním fluoruracilu a warfarinu prodloužený protrombinový čas. Gemcitabin může zvyšovat systémovou expozici fluoruracilu.

Endokrinologické nežádoucí účinky (četnost není známa):

Zvýšení hladiny celkového thyroxinu (T4) a celkového trijodthyroninu (T3) v séru bez zvýšení volného T4 a TSH a bez klinických projevů hyperthyroidismu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, webové stránky:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy

Akutní: Psychotické reakce, somnolence, zvýšená účinnost sedativ, zvýšená toxicita alkoholu.

Pokud je sedace nezbytná, lze podat i.v. diazepam v malých dávkách (např. se začne 5 mg), přičemž se sleduje kardiovaskulární systém a plicní funkce.

Symptomy intoxikace

V důsledku předávkování se větší měrou nejčastěji vyskytují následující nežádoucí účinky:

- nauzea
- zvracení
- průjem
- těžká mukositida
- ulcerace a krvácení do gastrointestinálního traktu
- myelosuprese (trombocytopenie, leukopenie, agranulocytóza)
- alopecie.

Léčba intoxikace

Pokud se objeví příznaky intoxikace, musí se podávání fluoruracilu ihned ukončit. Musí se zahájit symptomatická léčebná opatření.

Výrazná myelosuprese se musí léčit v nemocnici. Zahrnuje (v případě potřeby) substituci chybějících krevních složek a antibiotickou léčbu. Může být nezbytné převést pacienta na aseptický pokoj.

Hematologické sledování se musí provádět až 4 týdny po předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analoga pyrimidinu, ATC kód: L01BC02

Fluoruracil je antimetabolit, který jako pyrimidinový antagonist inhibuje dělení buněk tím, že interferuje se syntézou DNA. Samotný fluoruracil nemá antineoplastickou aktivitu. Tato aktivita vzniká v těle po enzymatické konverzi fluoruracilu na fosforylované formy 5-fluoruridin a 5-fluordeoxyuridin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce fluoruracilu z gastrointestinálního traktu po perorálním podání vykazuje velké inter- a intraindividuální rozdíly. Fluoruracil rovněž podléhá při prvním průchodu játry extrakci.

Biologická dostupnost je mezi 0 a 80 %.

Přípravek 5-Fluoruracil Ebewe se podává pouze intravenózně a intraarteriálně.

Distribuce

Po intravenózním podání se fluoruracil distribuuje do celého těla a je zjišťován zvláště v rychle se proliferujících tkáních, jako je kostní dřev, střevní sliznice a neoplázie; fluoruracil prostupuje hematoencefalickou bariérou a placentou.

Tato látka vykazuje distribuční objem 0,12 l/kg tělesné hmotnosti, vazba na plasmatické proteiny je asi 10%.

Biotransformace

K metabolizaci fluoruracilu dochází v játrech a podobá se metabolizaci uracilu. Fluoruracil je katabolizován enzymem dihydropyrimidin dehydrogenázou (DPD) na mnohem méně toxický dihydrofluoruracil (FUH2). Dihydropyrimidináza štěpí pyrimidinový kruh, čímž se získá kyselina fluorureidopropionová (FUPA). Konečně beta-ureidopropionáza štěpí FUPA na alfa-fluor-beta-alanin (FBAL), který se vylučuje močí. Aktivita dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) je krokem omezujícím rychlost. Nedostatek DPD může vést ke zvýšené toxicitě fluoruracilu (viz body 4.3 a 4.4).

Eliminace

Střední hodnota biologického eliminačního poločasu je okolo 10 až 20 minut a je závislá na dávce. Tři hodiny po intravenózním podání nelze v plasmě detekovat žádné intaktní léčivo.

Fluoruracil se primárně (60 až 80 %) vylučuje dechem jako oxid uhličitý. Sekundárně se fluoruracil eliminuje ledvinami jako nezměněné léčivo (7 až 20 %), přibližně 90 % z něj se vyloučí během první hodiny. Renální clearance je asi 170 až 180 ml/min. Při snížených funkcích ledvin se látky eliminují pomalu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Hlášení ze studií na zvířatech je nutno posuzovat v souvislosti s farmakologickým účinkem látky. U potkanů fluoruracil indukoval chromosomální aberace ve spermatogoniu a dočasnou neplodnost. U některých druhů (např. potkanů, myší, králíků a opic) byly teratogenní a fetotoxické účinky hlášeny při dávkování srovnatelném s lidskými dávkami vyjádřenými v mg/kg (bez úpravy na možnou nižší systémovou expozici u laboratorních zvířat, než u pacientů). Fluoruracil se v některých testovacích systémech ukázal jako mutagenní. Navzdory nedostatku užitečných údajů o karcinogenních účincích je nutno karcinogenní potenciál fluoruracilu s ohledem na jeho mechanismus účinku a mutagenitu očekávat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH), voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Kalcium-folinát

Fluoruracil nesmí být mísen v jedné infuzi s kalcium-folinátem z důvodu možné tvorby precipitátů. Fluoruracil 50 mg/ml a kalcium-folinát 20 mg/ml, mísené s nebo bez 5% vodného roztoku glukózy v různých množstvích a uchovávané při 4 °C, 23 °C nebo 32 °C v PVC obalu, byly prokázány jako inkompatibilní.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po naředění do infuze 5% roztokem glukózy nebo 0,9% roztokem chloridu sodného na koncentraci 0,35 mg/ml a na koncentraci 15,0 mg/ml byla prokázána na dobu 28 dnů při uchovávání v chladničce nebo na dobu 28 dnů při 25 °C s ochranou nebo bez ochrany před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před chladem a mrazem.

Roztok odeberte z lahvičky těsně před použitím.

Pouze pro jednorázové použití.

Používejte pouze čerstvě připravené, čiré, bezbarvé až slabě žluté roztoky. Pokud by se v roztoku vytvořila sraženina jako důsledek nesprávného uchovávání při nízké teplotě, rozpustí se při zahřívání do 60 °C a současném protřepávání. Před aplikací je třeba nechat roztok zchladnout na tělesnou teplotu.

Ohledně podmínek uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla s/bez průhledného plastového obalu, šedá bromobutylová pryžová zátka, Al uzávěr, šedý PP kryt, krabička.

1 injekční lahvička 5 ml/250 mg

1 injekční lahvička 10 ml/500 mg

1 injekční lahvička 20 ml/1000 mg

1 injekční lahvička 100 ml/5000 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Fluoruracil je možné ředit pouze fyziologickým roztokem nebo roztokem 5% glukózy. Nesmí se míchat s jinými látkami v jedné infuzi.

Jako je tomu u jiných cytotoxických léčiv, zacházejte s fluoruracilem podle pokynů pro cytostatika.

Používejte ochranné rukavice, obličejovou masku a ochranný oděv, a pokud je to možné, pracujte v místnosti k tomuto účelu určené. Kontakt s kůží a sliznicemi je nutno se vyhnout. Pokud k němu dojde, očistěte pečlivě vodou a mýdlem. Při kontaktu s očima je ihned vypláchněte velkým množstvím vody a vyhledejte lékařskou pomoc. Těhotné ženy s fluoruracilem zacházet nesmějí.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/285/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 1. 2025